

ENZYMOLOGIE

INFORMATIONS PRATIQUES

- Cours disponible en salle informatique (UFR médecine)
- Ouvrages disponibles à la BU: Rawn, Stryer, Lehninger, Harper, Biochimie et biologie moléculaire (manuel de référence), biochimie structurale et métabolique (Moussard)
- Site internet : CHUPS (Pitié-Salpêtrière)
www.chups.jussieu.fr
- Poser des questions aux enseignants :
p.gauduchon@baclesse.fr
stephane.allouche@unicaen.fr

Catalyseurs biologiques

E

- **substrat → produit**

S

P

- **augmentation de la vitesse de réaction sans modification du sens de la réaction**
- **catalyseur : non altéré après la réaction**
- **spécificité de substrat et de réaction (différents degrés)**
- **nature chimique : protéines → enzymes
ARN → ribozymes**
- **enzymes : transformateurs d'énergie
énergie chimique (ATP) → énergie mécanique**

Pourquoi s'intéresser aux enzymes ?

- Importance physiologique majeure
transformations métaboliques
régulations
- Nombreuses pathologies liées à une altération du fonctionnement des enzymes
- Pharmacologie : les enzymes sont les cibles de nombreux médicaments

Intérêts des enzymes en médecine / pharmacie ?

- Diagnostic pathologies liées à un déficit enzymatique
(ex: Glc-6P-deshydrogenase : anémie hémolytique
phosphorylase du muscle : maladie de McArdle
ornithine transcarbamylase : cycle urée (hyper-ammoniémie)
- Détection et quantification de lésions tissulaires
(Créatine Phospho Kinase-MB, Lactate Deshydrogenase)
- Dosage métabolites (ex : glycémie avec glucose oxydase)
- Enzymo-thérapie de substitution
- Médicaments inhibiteurs, enzymes purifiées

Autre : agro-alimentaire

ENZYMES :

CARACTERISTIQUES

GENERALES

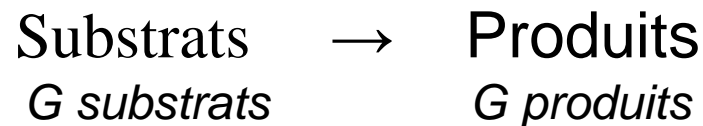
Préambule

Peut-on prédire le sens d'une transformation chimique ?

La variation d'énergie libre G

- Chaque molécule a une certaine énergie libre G (Gibbs) = somme des énergies de vibration, de rotation, de liaison

$$G(T, p) = H - TS$$



- Si on considère la réaction de gauche vers droite : on calcule la différence d'énergie libre ΔG entre état final et état initial :

$$\Delta G = G_{\text{produits}} - G_{\text{substrats}} \text{ (en kJ/mol)}$$

La variation d'énergie libre ΔG

- Si $\Delta G < 0$: réaction spontanée ou **exergonique**
- Si $\Delta G > 0$: réaction non spontanée ou **endergonique**
- Si $\Delta G = 0$: réaction à l'**équilibre**

- Si $\Delta G < 0$, la réaction est dite spontanée, mais pas d'info sur la vitesse
- Si $\Delta G > 0$, la réaction n'est pas favorable sur plan thermodynamique. Elle pourra avoir lieu si couplage à une réaction qui libère énergie
- Si $\Delta G \sim 0$, la réaction se fait dans les deux sens : les concentrations en réactifs et produits n'évoluent pas (équilibre thermodynamique)

Les enzymes accélèrent les réactions

($\times 10^5$ à 10^{17})

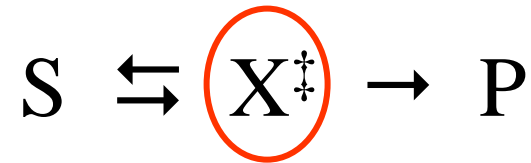
Augmentation des vitesses de réaction par les enzymes

Enzyme	Demi-vie non enzymatique	Vitesse non catalysée (k_{un} , s^{-1})	Vitesse catalysée (k_{cat} , s^{-1})	Augmentation de la vitesse (k_{cat}/k_{un})
OMP décarboxylase	78 000 000 ans	$2,8 \times 10^{-16}$	39	$1,4 \times 10^{17}$
Nucléase staphylococcique	130 000 ans	$1,7 \times 10^{-13}$	95	$5,6 \times 10^{14}$
AMP nucléosidase	69 000 ans	$1,0 \times 10^{-11}$	60	$6,0 \times 10^{12}$
Carboxypeptidase A	7,3 ans	$3,0 \times 10^{-9}$	578	$1,9 \times 10^{11}$
Cétostéroïde isomérase	7 semaines	$1,7 \times 10^{-7}$	66 000	$3,9 \times 10^{11}$
Triose phosphate isomérase	1,9 jour	$4,3 \times 10^{-6}$	4 300	$1,0 \times 10^9$
Chorismate mutase	7,4 heures	$2,6 \times 10^{-5}$	50	$1,9 \times 10^6$
Anhydrase carbonique	5 secondes	$1,3 \times 10^{-1}$	1×10^6	$7,7 \times 10^6$

Abréviations : OMP, orotidine monophosphate ; AMP, adénosine monophosphate.

Source : D'après A. Radzicka et R. Wofenden. *Science* 267 (1995) : 90-93.

Les enzymes accélèrent les réactions en facilitant la formation de l'état de transition



- $V \propto [X^{\ddagger}]$
(seul X^{\ddagger} est converti en P)

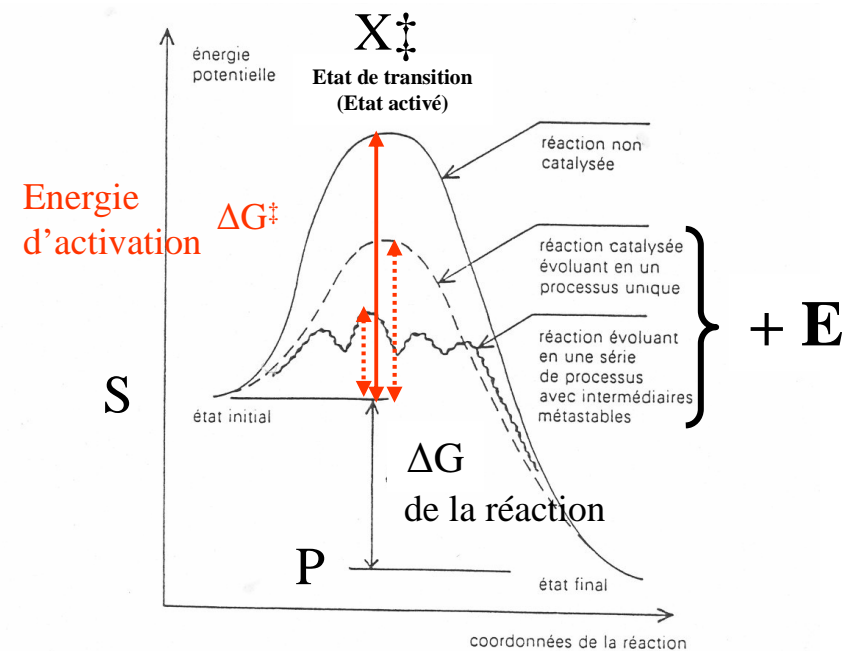
- $[X^{\ddagger}] \propto [S] e^{-\Delta G^{\ddagger} / RT}$

$$V = \frac{kT}{h} [S] e^{-\Delta G^{\ddagger} / RT}$$

h : C^{te} de Planck

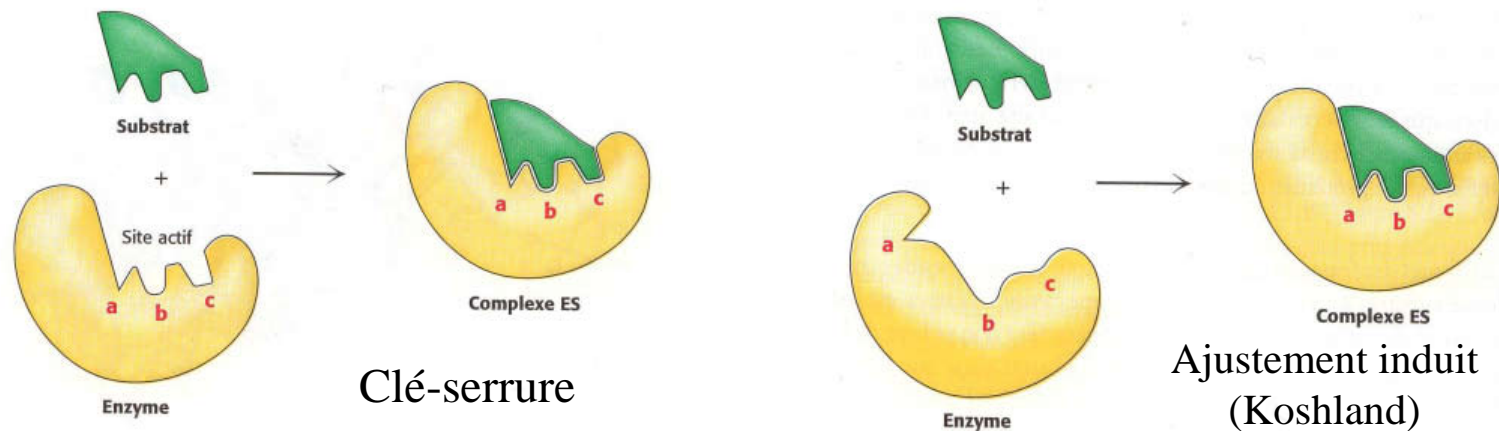
k : C^{te} de Boltzmann

$$kT/h = 6,6 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1} (\text{à } 25^{\circ}\text{C})$$



Complexe enzyme / substrat et catalyse

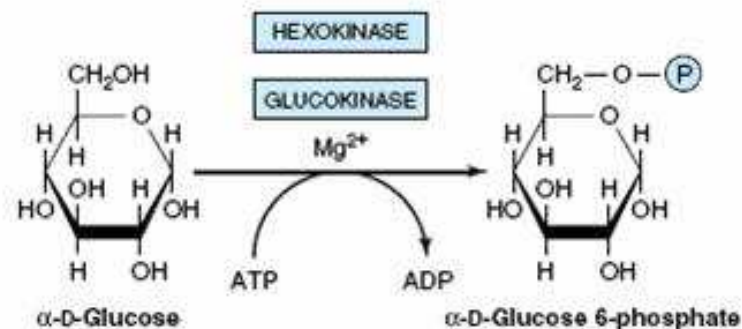
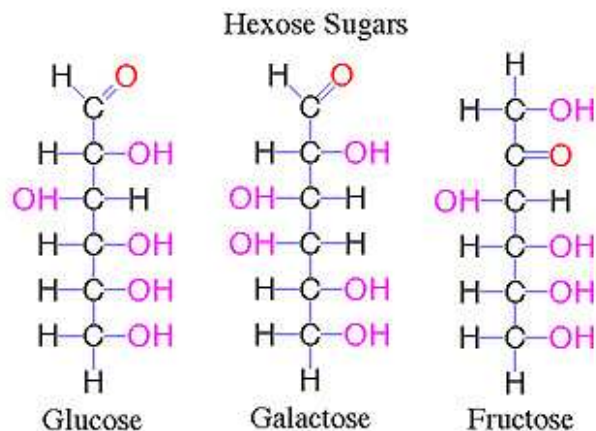
- la première étape nécessaire à la catalyse enzymatique est la formation d'un complexe enzyme / substrat



- L'interaction enzyme/substrat au niveau du *site actif* crée une voie de réaction dont l'énergie de l'état de transition est abaissée
- la stabilisation sélective d'un état de transition détermine le choix parmi les réactions potentielles

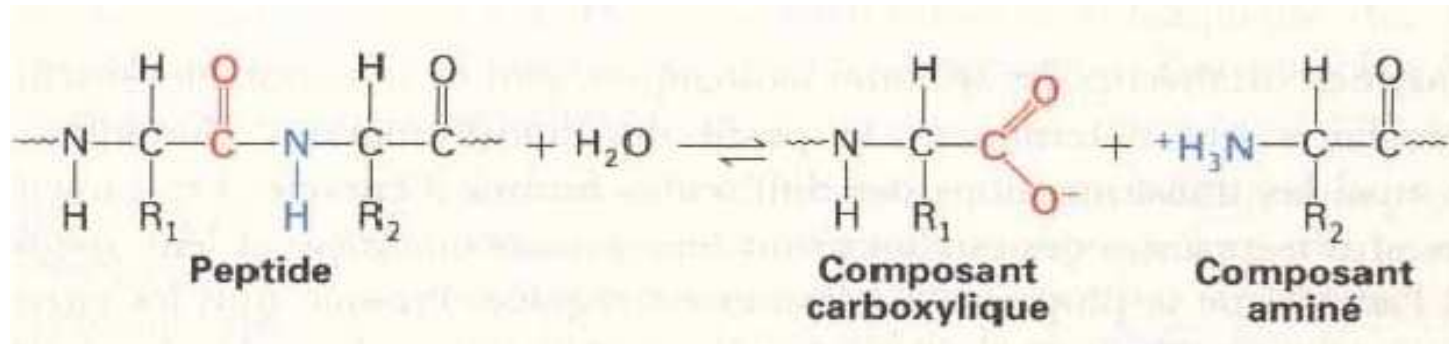
Spécificité des enzymes

- Les enzymes présentent une spécificité pour leur substrat et pour la réaction qu'elles catalysent
- Certaines enzymes ne reconnaissent qu'un substrat
(ex : la glucokinase)
- D'autres ont une spécificité moins restreinte
(ex : l'hexokinase)



Spécificité des enzymes

- Exemple : les protéases



- Ces enzymes catalysent toutes l'hydrolyse d'une liaison peptidique
- La spécificité est différente selon l'enzyme

carboxypeptidase : exopeptidase

trypsine : endopeptidase R1 = acide aminé basique (Arg, Lys)

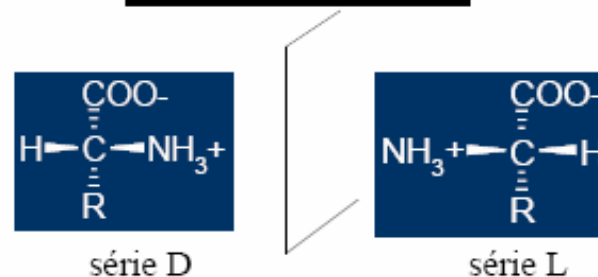
chymotrypsine : R1 = acide aminé aromatique (Phe, Trp, Tyr)

Spécificité des enzymes

L'énantiosélectivité

L'exemple des protéases

- Les acides aminés les animaux et végétaux sont de la série L (la fonction aminée sur le carbone α asymétrique est orientée à gauche)



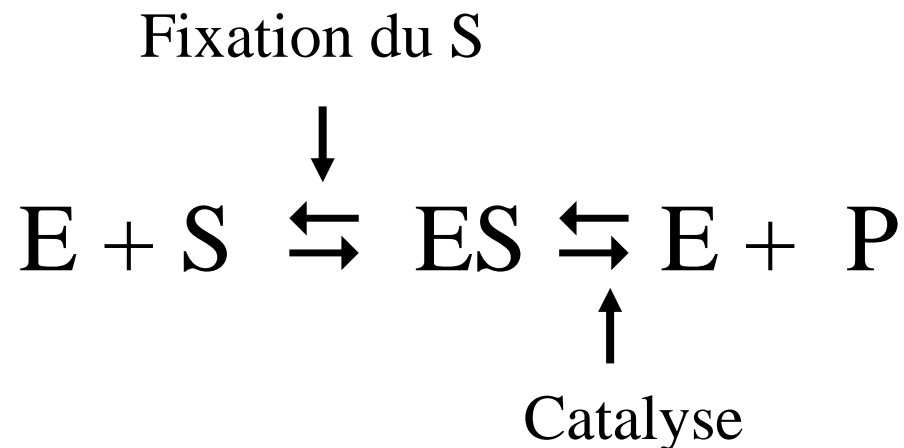
- Les protéases de ces organismes hydrolysent spécifiquement les protéines contenant les acides aminés de la série L
- Si le polypeptide contient des acides aminés de la série D (parois des bactéries, peptides antibiotiques)
↳ pas de coupure

Notion de site actif

Deux régions

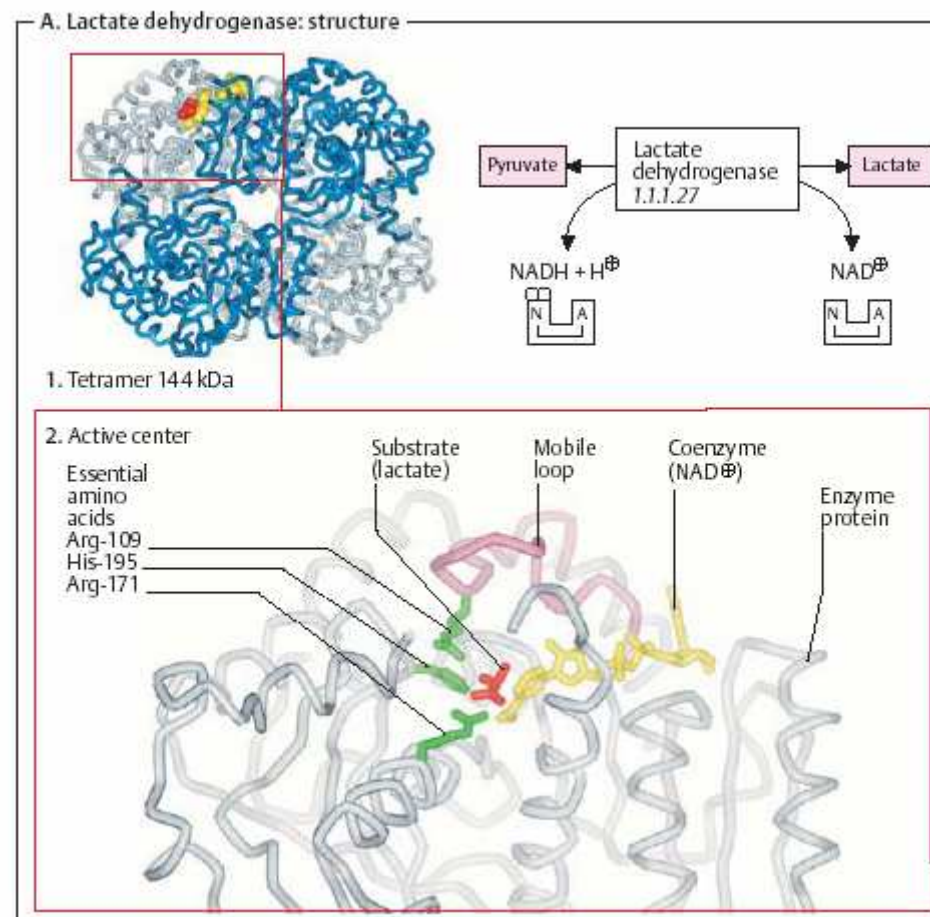
- Site de fixation : responsable de la liaison avec le substrat et de son orientation correcte vis-à-vis des groupements catalytiques
- Site catalytique : responsable de la transformation du substrat (rupture et formation de liaisons chimiques)

NB : la mutagénèse dirigée permet de caractériser les AA impliqués



Notion de site actif

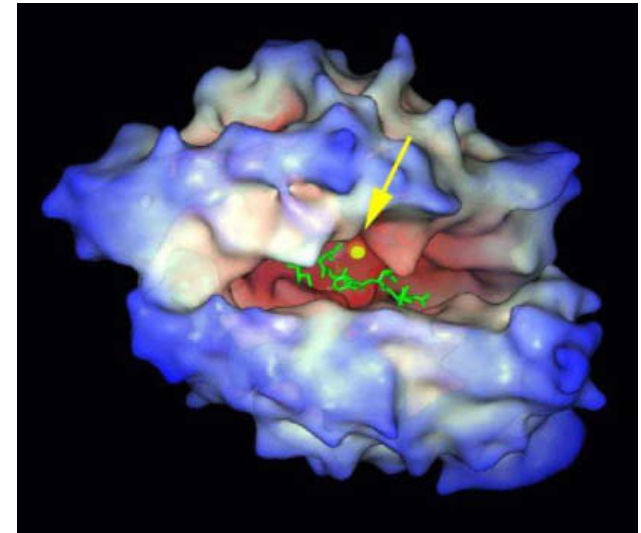
- Le site catalytique est composé d'un petit nombre d'acides aminés (< 10) – Les autres servent à maintenir une structure active du site catalytique (bonne position des AA les uns / autres)



Interaction enzyme-substrat

- Le site actif est généralement situé dans une fente ou une cavité à la surface de l'enzyme
- La majeure partie de la cavité est constituée d'AA hydrophobes (augmentation de la force de liaison du substrat et de l'efficacité catalytique, exclusion des molécules H_2O (sauf si participation à la réaction))

La cavité peut contenir des résidus polaires, qui acquièrent des propriétés particulières dans ce micro-environnement (liaison du substrat, catalyse)

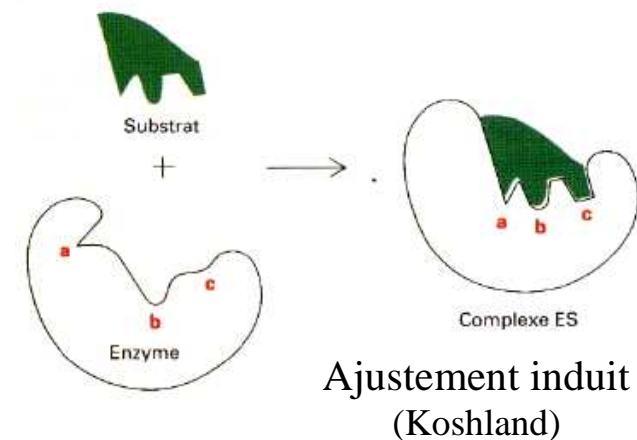
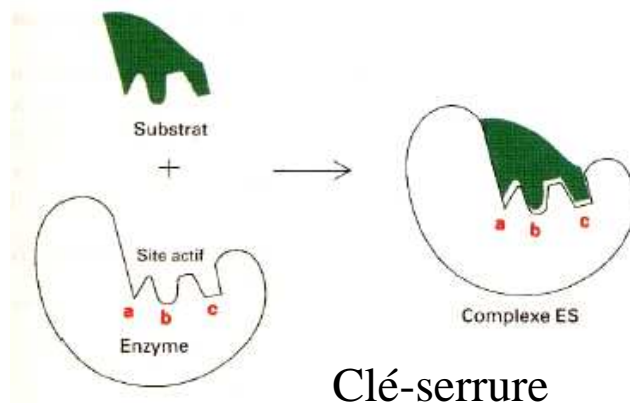


- Interaction enzyme-substrat :
Liaisons faibles (van der Waals, liaison hydrogène et ioniques) nombreuses :
spécificité et ↓ de l'énergie d'activation)

Interactions hydrophobes : stabilisation

Notion de complémentarité entre substrat et enzyme (états de transition de réaction)

- Hypothèse de Fischer (1894) : modèle clé-serrure
A permis le développement de l'enzymologie, mais suppose une structure figée



- Hypothèse de Koshland (1958) : modèle de l'ajustement induit entre l'enzyme et le substrat
L'enzyme a une structure flexible et change de conformation lors de la fixation du substrat

→ Augmentation de la spécificité
→ Efficacité catalytique supérieure

Notion d'isoenzyme

Formes moléculaires multiples d'une enzyme

Isozymes : plusieurs gènes / expression tissu-spécifique

Exemple : lactate déshydrogénase (LDH)

➔ gènes H et M : 5 isoenzymes tétramériques

HHHH HHHM HHMM HMMM MMMM

➔ expression tissulaire différentielle

H : prédominantes dans les tissus à métabolisme aérobie (cœur)

M : sites tissulaires pouvant opérer en anaérobiose (muscle) + foie

Isoformes

1 gène ➔ plusieurs formes

- modifications post-transcriptionnelles (épissage alternatif)
- modifications post-traductionnelles (protéolyse, glycosylations)

Localisation des enzymes

- ubiquistes
- spécifiques de tissus

Enzymes solubles : extra- ou intra-cellulaires

Enzymes membranaires :

- périphériques
- intégrées (fragment d'ancrage) : transporteurs et récepteurs

CINÉTIQUE ENZYMATIQUE

Cinétique enzymatique

Etude des variations des vitesses de la réaction en fonction de la concentration du substrat et du temps

- A quoi ça sert ?
 - Modélisation de l'activité enzymatique
 - Équation de vitesse - Paramètres cinétiques et leur signification
 - Etudes en présence d'inhibiteurs, conditions optimales...

Cinétique des réactions chimiques

A → B (monomoléculaire) A₀ concentration initiale

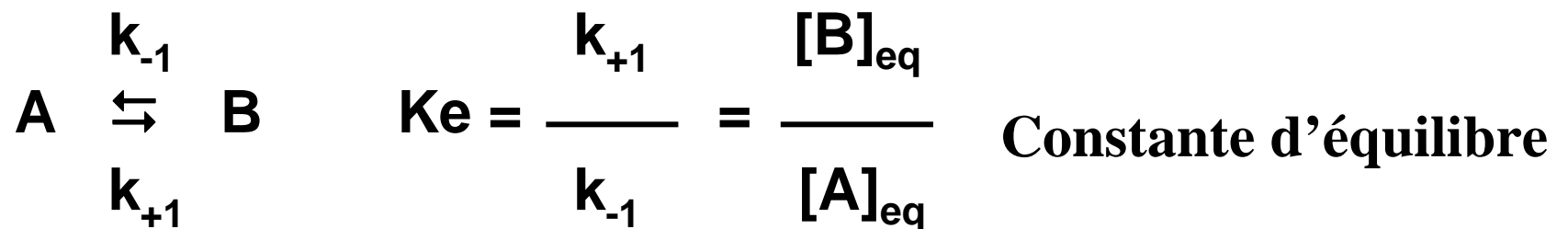
Réaction du 1^{er} ordre :

$$V = -d[A_0 - x]/dt = -d[A]/dt = d[B]/dt = k_1 [A]$$

Réaction d'ordre 0 :

$$V = -d[A]/dt = d[B]/dt = k_0 = \text{constante}$$

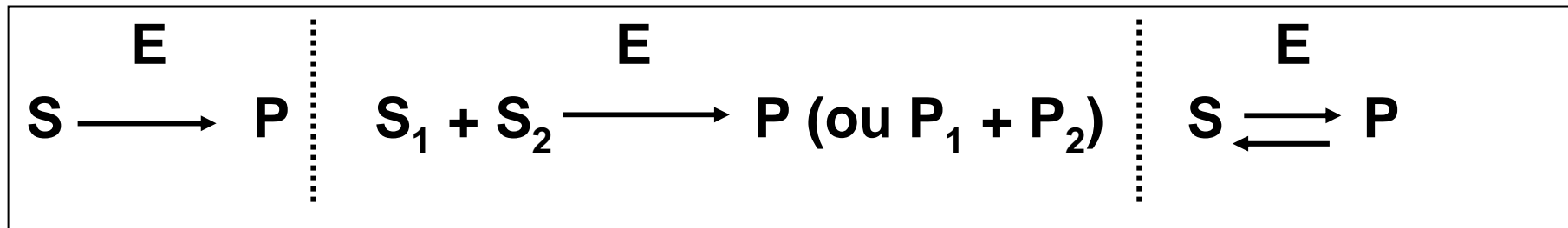
Réversibilité



Réaction du 2^{ème} ordre :

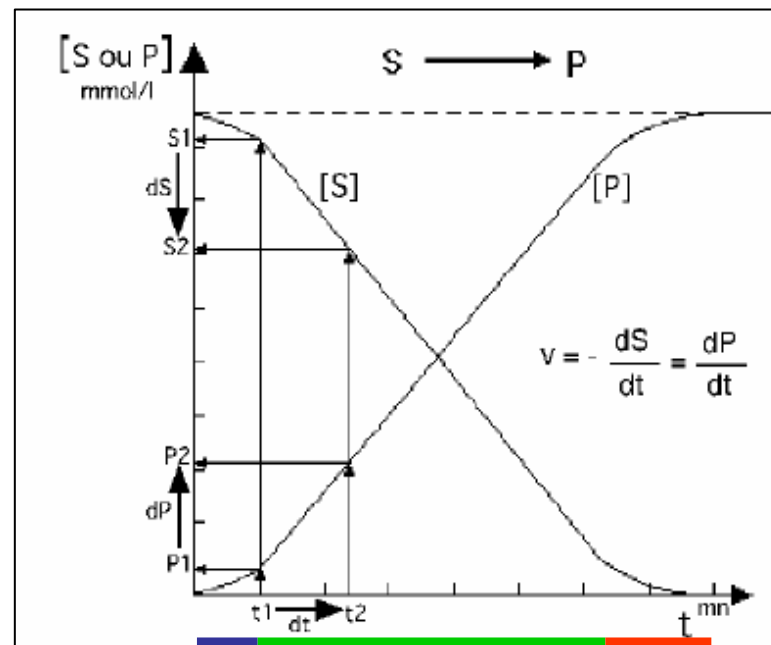


Bases fondamentales des cinétiques enzymatiques



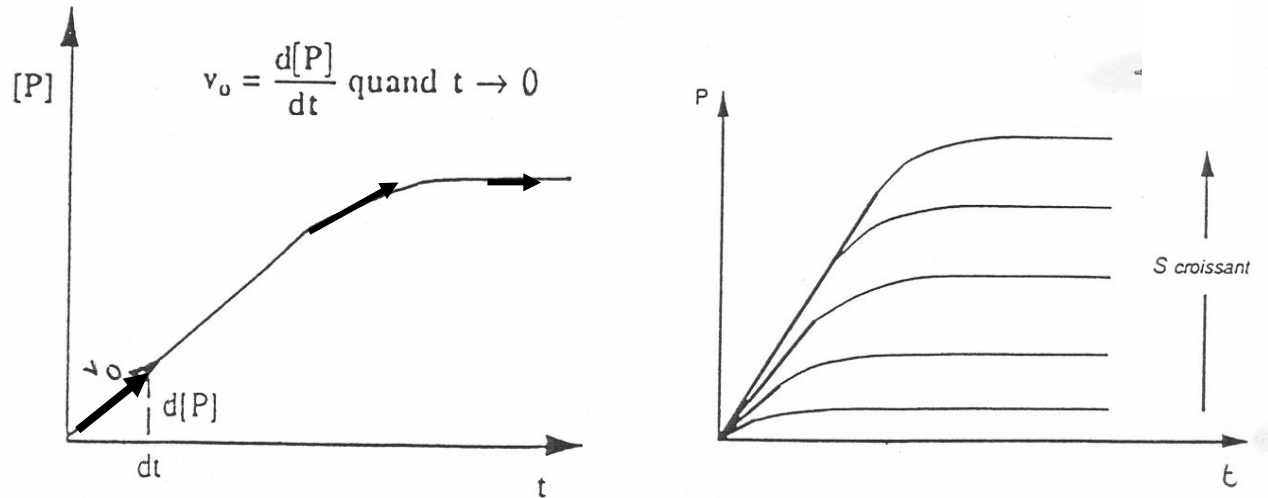
Évolution d'une réaction enzymatique dans le temps

Suivi de l'évolution des concentrations en S (disparition) ou P (apparition)



- phase **pré-stationnaire** : msec (à T° ordinaire)
- phase **stationnaire** (« steady state ») : $d[ES]/dt = 0$
- phase **post-stationnaire**

Evolution de la vitesse en fonction du temps



- $[P] = f(t)$ - zone linéaire : $dP/dt = C^{te}$ $[S]$ n'a pas varié notablement**
- zone courbe : $dP/dt = f(t)$ $[S]$ diminue
- $dP/dt = 0 \rightarrow$ état final de la réaction

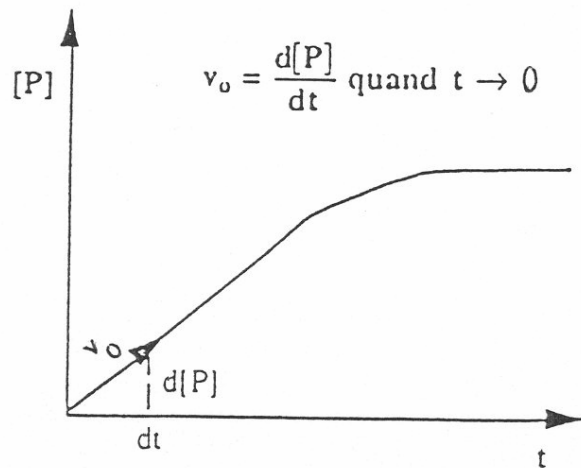
$[S]$ et $[P]$ ne varient plus :

• équilibre

ou

• tout S a été transformé

Notion de vitesse initiale : V_0



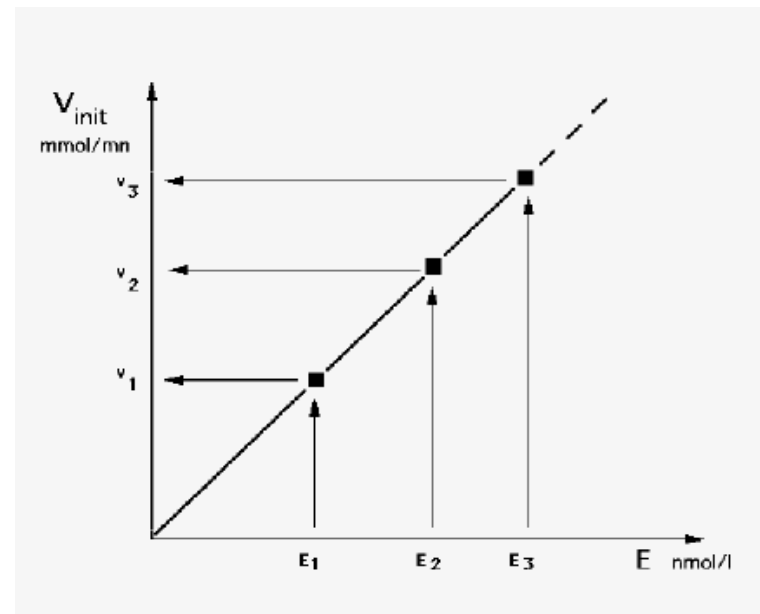
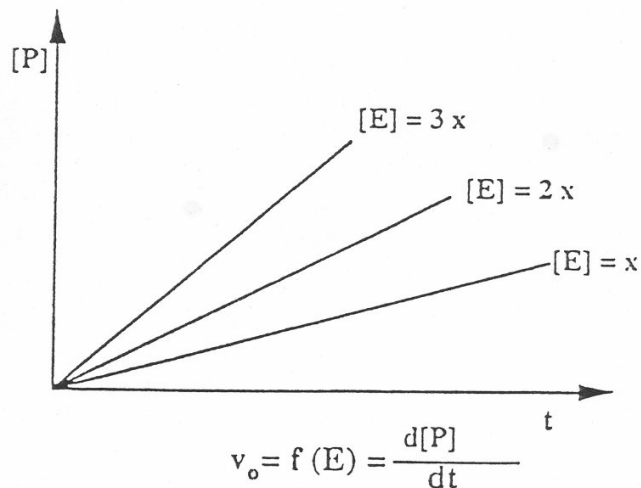
$$V = - \frac{dS}{dt} = \frac{dP}{dt} = \text{Cte}$$

$V \rightarrow V_0$ quand $t \rightarrow t_0$ (tangente à l'origine)

La vitesse est ~ identique à V_0 si

S consommés $< 10 - 15 \%$ de S total

- $v_0 = f([E]_{\text{tot}})$

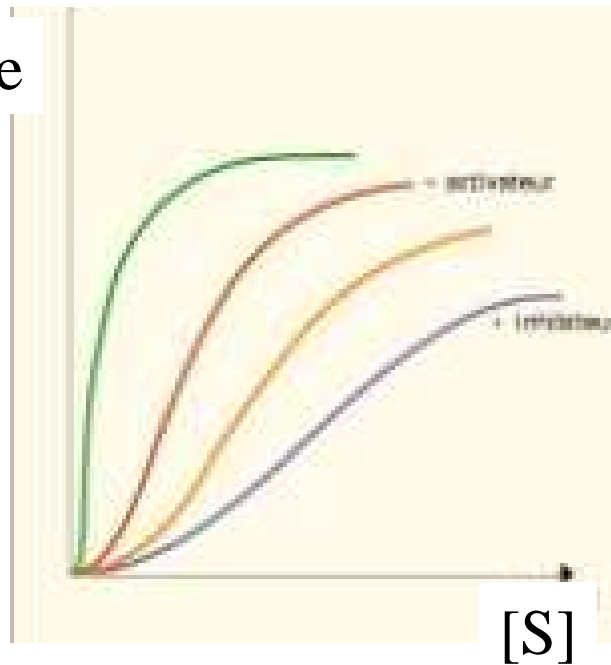


Relation entre V_0 et la concentration en substrat

$$V_0 = f([S]) ?$$

Equation de vitesse

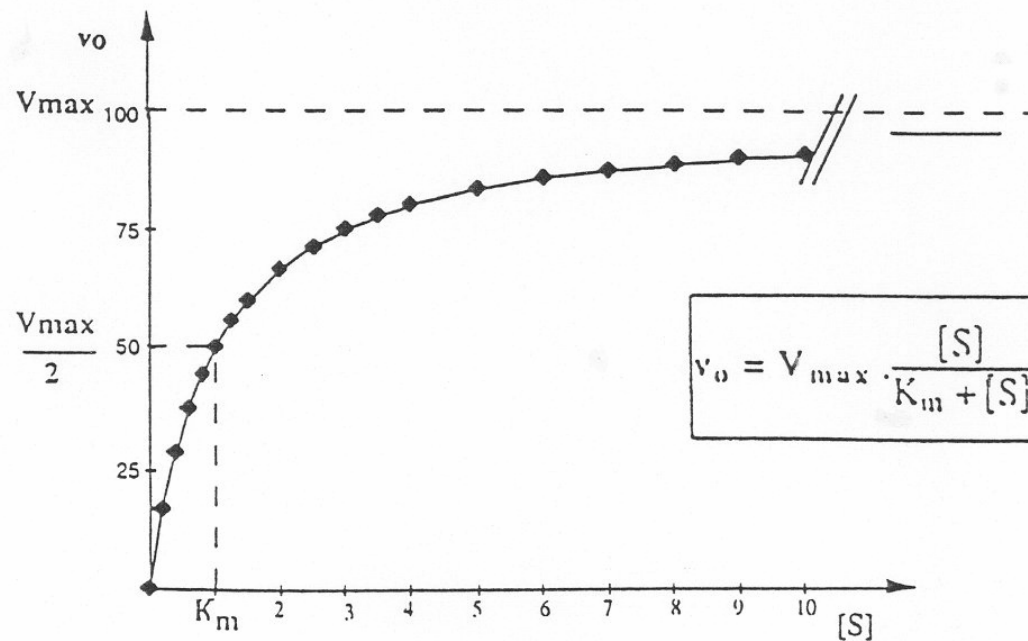
vitesse



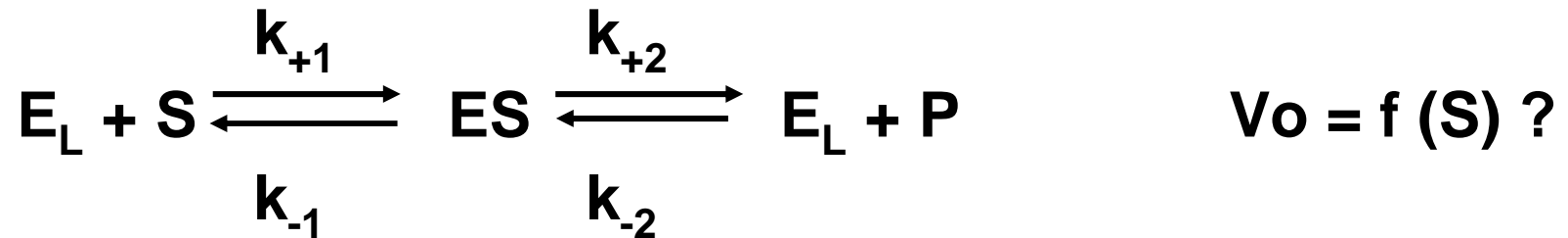
Enzymes « michaëliennes »

*Équation de
Michaelis-Menten*

$$V_o = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]} \quad \text{hyperbole}$$



Équation de Michaelis-Menten : démonstration



1- Equation de conservation de l'enzyme

(l'enzyme est un catalyseur)

$$[E]_T = [E]_L + [ES] \Rightarrow [E]_L = [E]_T - [ES]$$

2- Équation de l'état stationnaire $d[ES]/dt = 0$

$$k_{-2} \text{ négligeable} \Rightarrow k_{+1} [E]_L [S] = (k_{-1} + k_{+2}) [ES]$$

$$\frac{[E]_L [S]}{[ES]} = \frac{(k_{-1} + k_{+2})}{k_{+1}} = K_m \quad \text{constante de Michaelis}$$

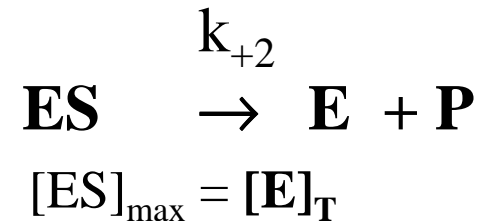
3- Transformation

$$\frac{([E]_T - [ES]) [S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = K_m$$

$$\Leftrightarrow ([E]_T/[ES] - 1) [S] = K_m \Leftrightarrow [S] ([E]_T/[ES]) = K_m + [S]$$

$$\Leftrightarrow \frac{[ES]}{[E]_T} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

4- Equation de vitesse



$$V_o = k_{+2} [ES]$$

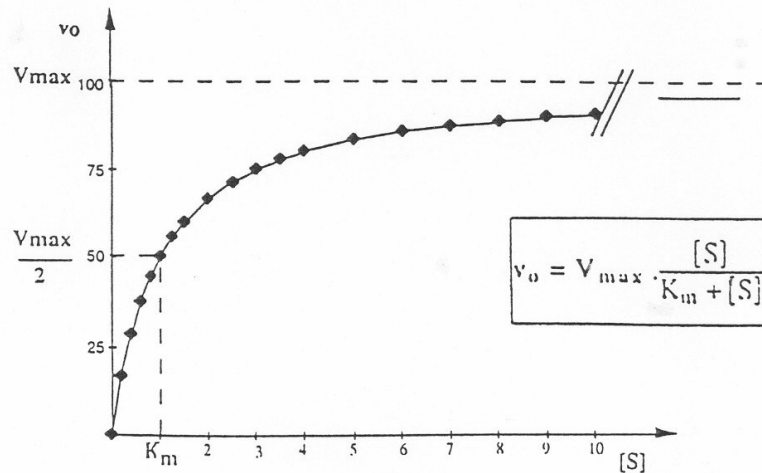
$$V_{\max} = k_{+2} [E]_T$$

\Rightarrow

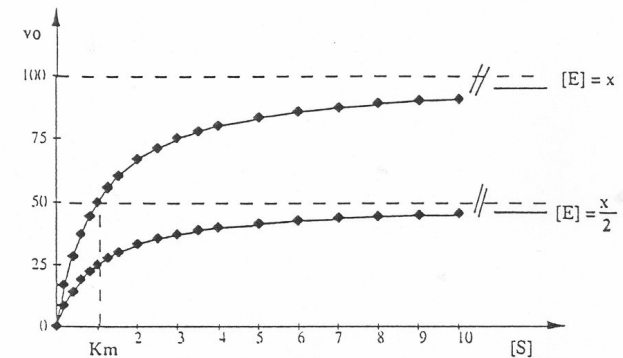
$$\frac{[ES]}{[E]_T} = \frac{V_o}{V_{\max}}$$

5- Équation de MICHAELIS-MENTEN

$$\frac{V_o}{V_{\max}} = \frac{[S]}{K_m + [S]} \Leftrightarrow V_o = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$



Courbe de Michaelis

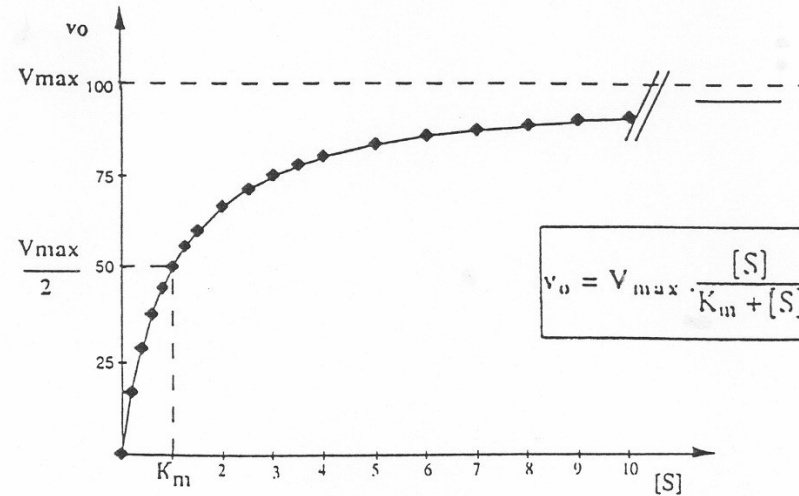


Courbes de Michaelis pour différentes concentrations de E

type $y = \frac{ax}{b + x}$: hyperbole

- quand $[S] \rightarrow \infty$, $y \rightarrow V_{\max}$ (asymptote)

Propriétés de l'équation



Courbe de Michaelis

- quand $V_0 = \frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \Leftrightarrow 2[S] = K_m + [S]$

$\Leftrightarrow [S] = K_m$

- si $[S] = nK_m \Leftrightarrow V_0 = \frac{n V_{max} K_m}{K_m + n K_m} = \frac{n}{n + 1} V_{max}$

Signification de K_m : $[S]$ nécessaire pour obtenir $V_0 = V_{\max} / 2$

$$K_m \sim 10^{-2} \text{ à } 10^{-6} \text{ mole l}^{-1}$$

. K_m en fonction des constantes cinétiques :

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}}$$

. constante de dissociation : K_s

$$K_s = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} \cong K_m, \text{ si } k_{+2} \ll k_{-1}$$

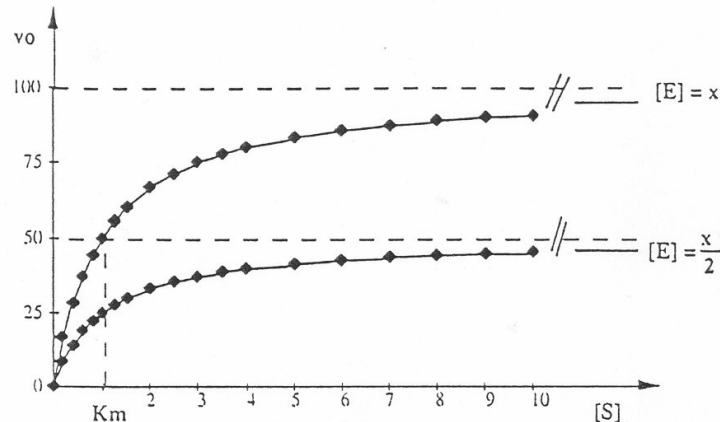
k_{-1} en s^{-1} (1^{er} ordre)
 k_{+1} en $s^{-1} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot l$ (2^e ordre)

. constante d'association (ou constante d'affinité) : K_a

$$K_a = \frac{k_{+1}}{k_{-1}} = \frac{1}{K_s} \quad (\cong 1/K_m, \text{ si } k_{+2} \ll k_{-1})$$

Signification de V_{\max}

Valeur de V_0 lorsque l'enzyme est totalement saturée par le substrat



$$[ES] = [E]_T$$

$$V_{\max} = k_{+2} [E]_T$$

$$k_{+2} = V_{\max} / [E]_T = k_{\text{cat}}$$

Nombre de turnover

Nombre de molécules de substrat converties en produit par molécule d'enzyme, durant une unité de temps (seconde)

$$1 / k_{\text{cat}} \quad \text{Durée de la réaction catalysée}$$

	k_{cat}	$1 / k_{\text{cat}}$
	(nombre de turnover / sec)	μsec
Anhydrase carbonique	600 000	1,7
Acétylcholinestérase	25 000	40
Chymotrypsine	100	10 000

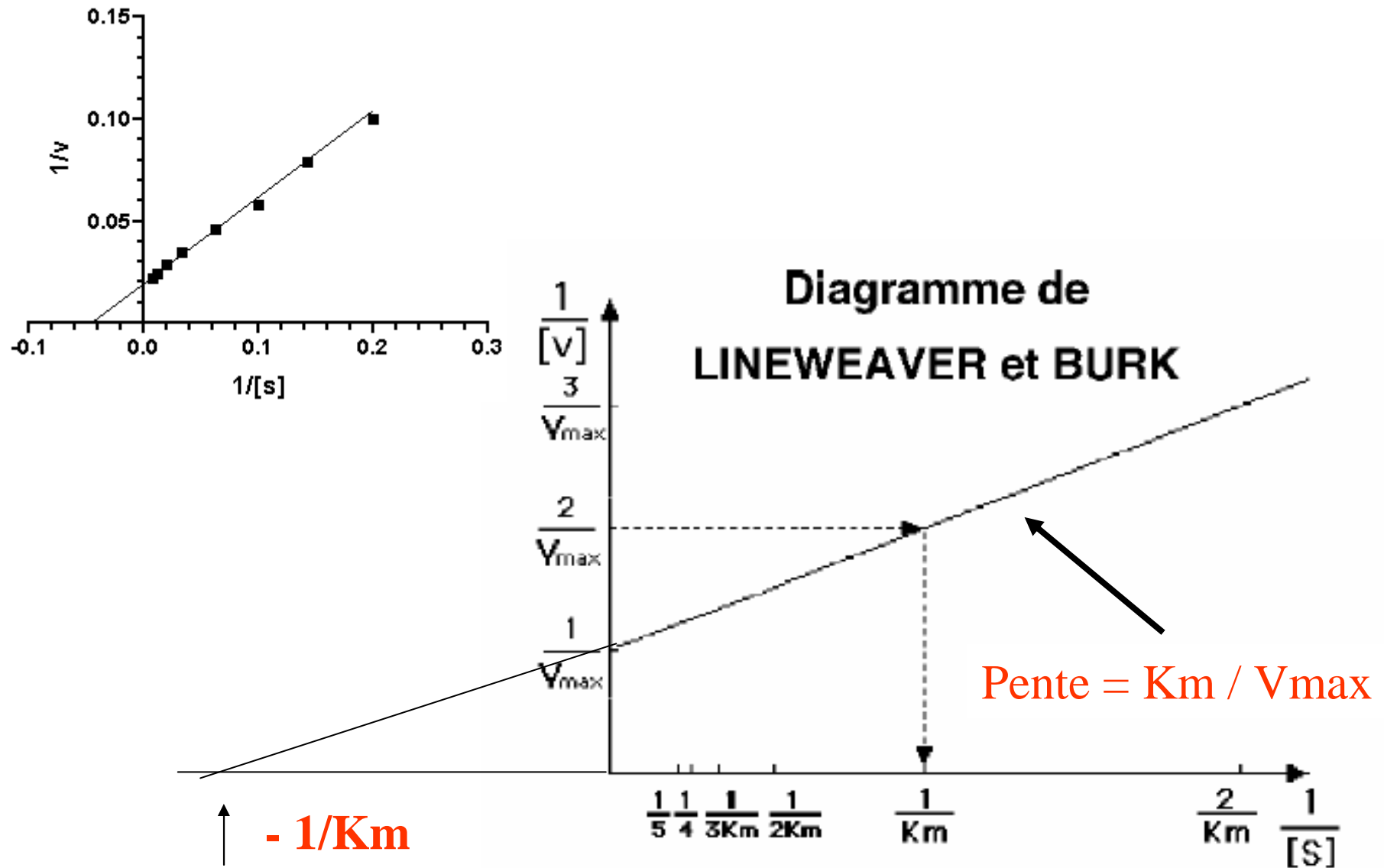
L'enzyme « x » fonctionne-t-elle selon le modèle de Michaelis-Menten ?

- La détermination des paramètres cinétiques est difficile et peu précise à partir de l'hyperbole
- Solution ? Transformation de Lineweaver-Burk (double inverse) et représentation de $1/V$ en fonction de $1/S$

$$1 / V = K_m / V_{max} [S] + 1 / V_{max}$$

- Lorsque l'on représente $1/V$ en fonction de $1/[S]$, on obtient une équation du type $y = a x + b$

Modèle de Michaelis-Menten : analyse graphique



Définition des unités enzymatiques

$$V_{\max} = k_{+2} [E]_T$$

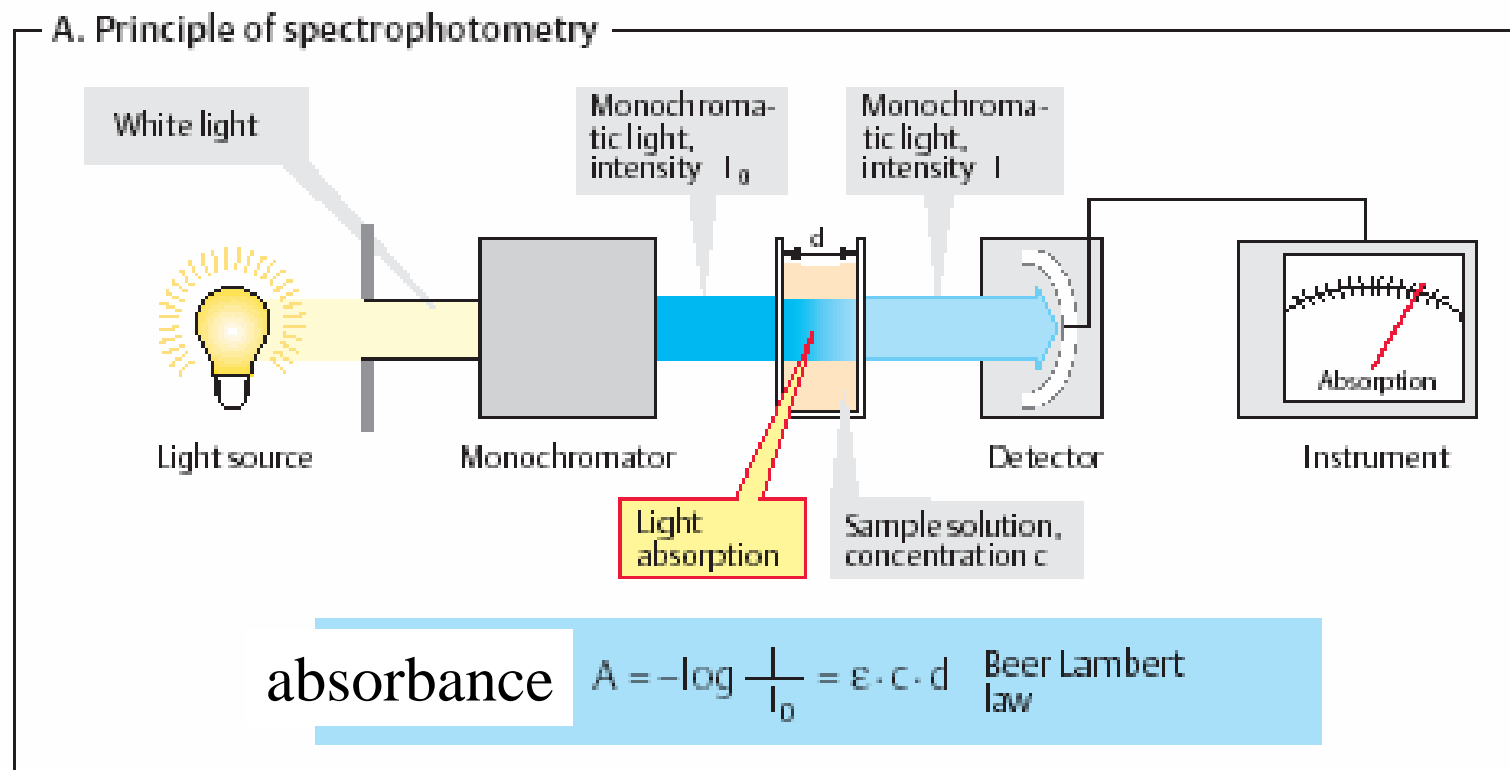
- ***L'unité internationale (UI) : $\mu\text{mole}/\text{min}$***

Quantité d'une préparation enzymatique qui transforme 1 μmole de substrat par min

- ***L'unité S.I. : katal = mole / s***
- ***Concentration catalytique en UI/l ou kat/l***
- ***Activité spécifique : en UI ou kat/mg de protéines***
Nombre d'unité enzymatique par mg de protéine purifiée
(donne une indication sur la pureté relative)
- ***Activité moléculaire si enzyme pure***
(katal / μmole d'enzyme)

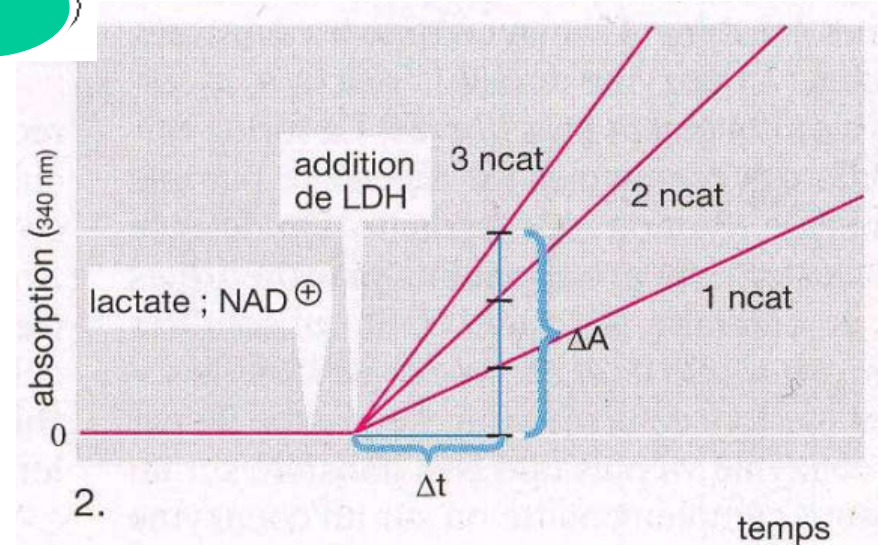
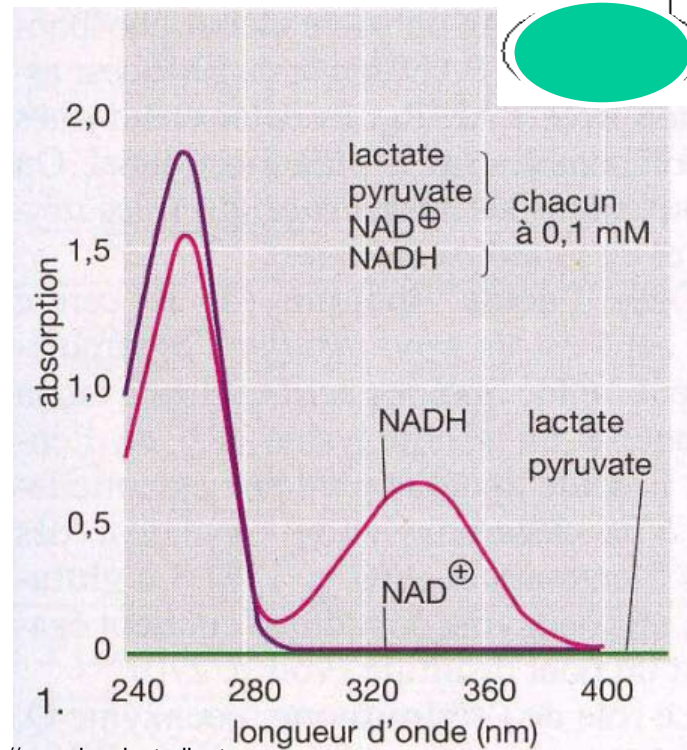
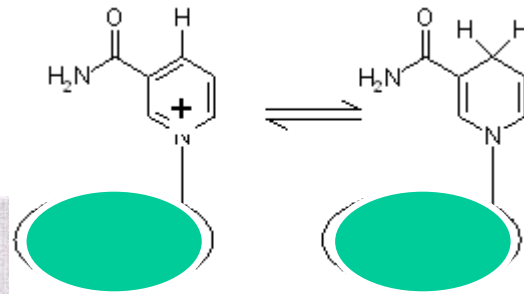
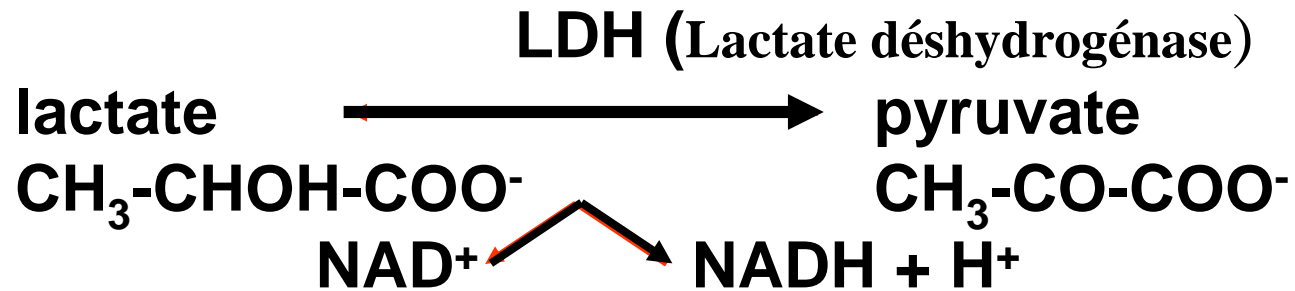
Détermination d'une vitesse initiale (exemple)

Mesure de la concentration par spectrophotométrie



C = concentration de la substance mesurée

Détermination d'une vitesse initiale (exemple)



Influence de paramètres physiques sur les réactions enzymatiques

Effet de la température

Notion de « température optimale »

Effet activateur : agitation moléculaire (loi d'Arrhénius)

Quand la $T^\circ \uparrow$, l'énergie cinétique des molécules \uparrow ,
ainsi que la fréquence des collisions

L'apport d'énergie (énergie d'activation) permet une augmentation
de la vitesse initiale ($< 50^\circ\text{C}$).

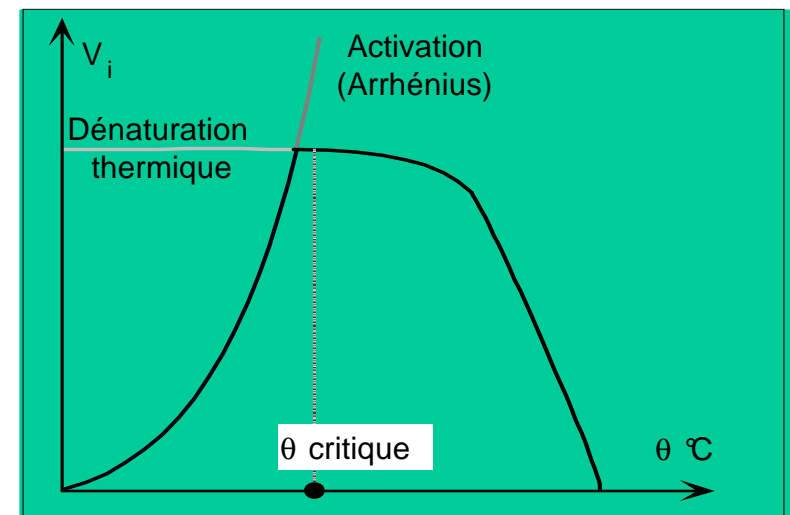
Effet inhibiteur :

- enzymes thermosensibles 55°C - 65°C
- enzymes thermorésistantes
(organismes thermophiles)

ADN Polymérase de *Thermus aquaticus*
utilisée pour les PCR
(fonctionne à 72°C)

Mais aussi :

- enzymes cryosensibles et cryorésistantes

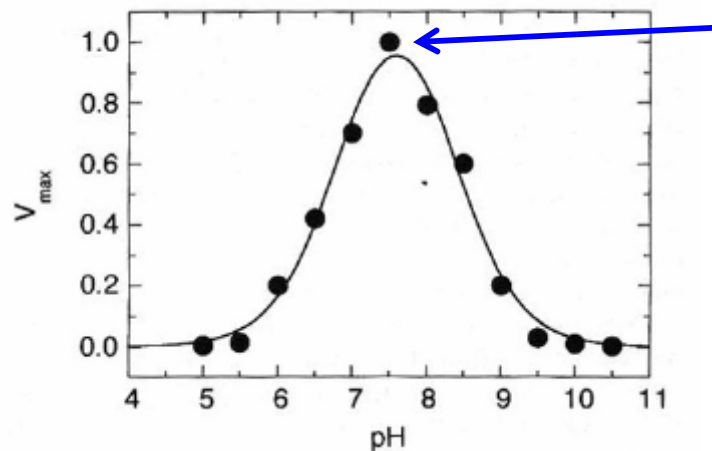


Influence de paramètres physiques sur les réactions enzymatiques

Effet du pH

Notion de pH optimal

- Le pH modifie l'état d'ionisation des protéines et affecte l'activité des enzymes : site actif et structure tertiaire
- Aux pH extrêmes, les enzymes sont dénaturées



pH optimal

Influence de paramètres physiques sur les réactions enzymatiques

Effet du pH

Différences de pH optimal selon les enzymes

Exemples :

- pepsine (estomac) : fonctionne mieux à pH acide
- lipase du suc pancréatique : pH optimal compris entre 7 et 7.5
- phosphatases alcalines osseuses ou hépatiques :
pH optimal entre 8.6 et 9.1

Influence de paramètres chimiques sur les réactions enzymatiques

Activateurs enzymatiques

1. Ions métalliques et cations divalents

Chez certaines enzymes, ce sont des éléments dans la catalyse
dans la structure tridimensionnelle

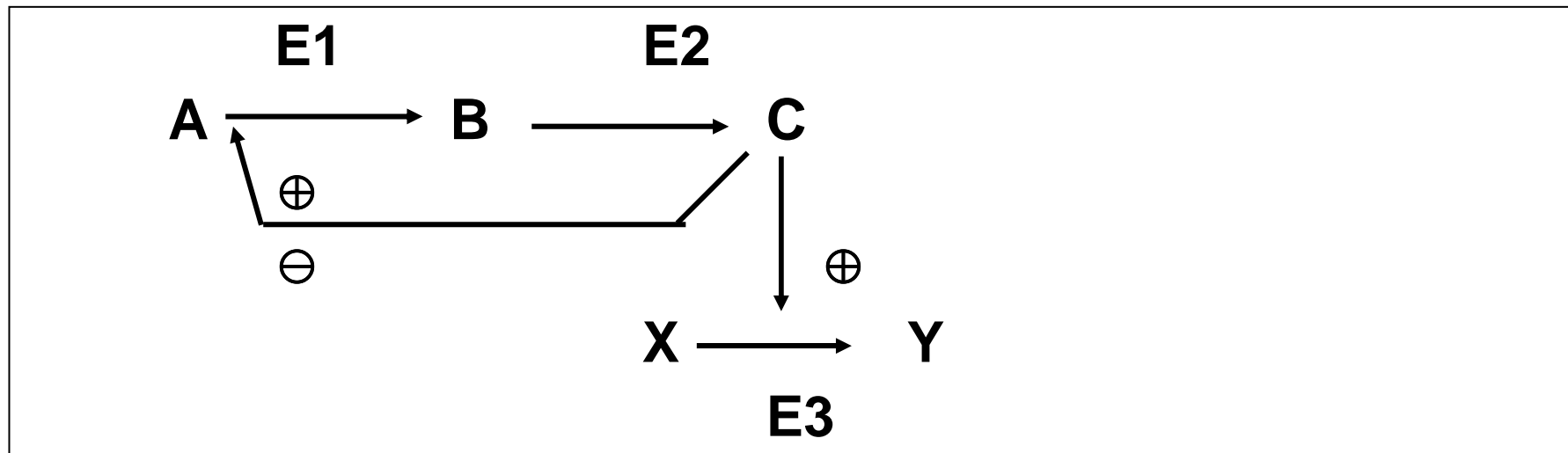
Quelques exemples :

- Cu^{2+} : cytochrome c oxydase (enzyme de la chaîne respiratoire)
- Fe^{2+} ou Fe^{3+} : cytochromes - Fe^{2+} : hémoglobine
- Ca^{2+} : protéases de la coagulation
- Mg^{2+} : enzymes qui mettent en jeu l'ADP ou l'ATP

Influence de paramètres chimiques sur les réactions enzymatiques

Activateurs enzymatiques

1. ions métalliques et cations divalents
2. métabolites (organiques) : contrôles positifs



Inhibiteurs enzymatiques

Régulateurs métaboliques – rétrocontrôles

Médicaments (*ex. aspirine inhibitrice de la synthèse des prostaglandines*)

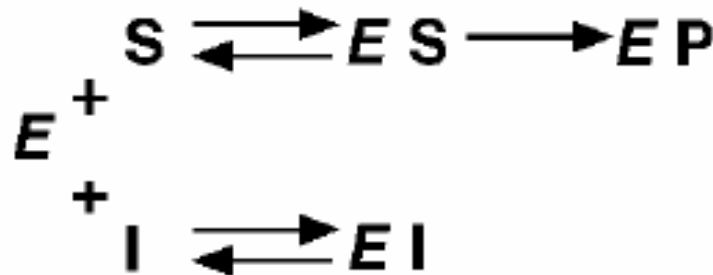
Toxiques

Type d'inhibiteurs d'enzymes

- Les inhibiteurs compétitifs
 - Les inhibiteurs non-compétitifs
 - Les inhibiteurs mixtes (compétitifs et non-compétitifs), irréversibles
- Ces inhibitions peuvent être décrites d'après l'équation de Michaelis-Menten

L'inhibition compétitive

- Définition : on parle d'inhibiteur compétitif lorsque l'inhibiteur se fixe sur l'enzyme en compétition avec le substrat
- Le complexe EI (enzyme-inhibiteur) n'a pas d'activité



L'inhibition compétitive

- On définit une constante K_i qui reflète l'affinité de l'enzyme pour l'inhibiteur.

$$K_i = [E] [I] / [EI]$$

- $E_{\text{tot}} = E + ES + EI$
- Constante de Michaelis en présence d'inhibiteur : K_{mi}
- $K_{mi} = K_m (1 + [I] / K_i)$

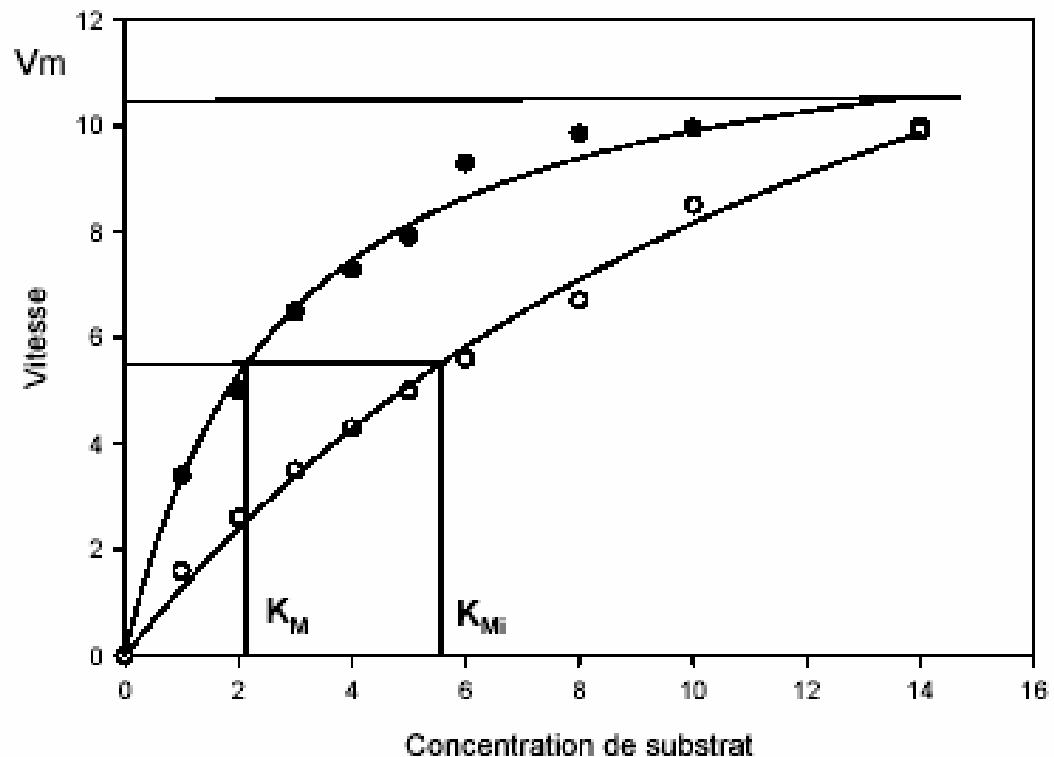
$$V = V_{\text{max}} [S] / (K_{mi} + [S])$$

L'inhibition compétitive

- En présence d'une concentration fixe d'inhibiteur, on observe :
 - \nearrow du K_m ($K_{mi} > K_m$) = \searrow affinité de l'enzyme pour S
 - Pas de modification de la V_{max} quand $[S] \gg K_{mi}$

Il est possible de lever l'inhibition en augmentant la concentration du substrat

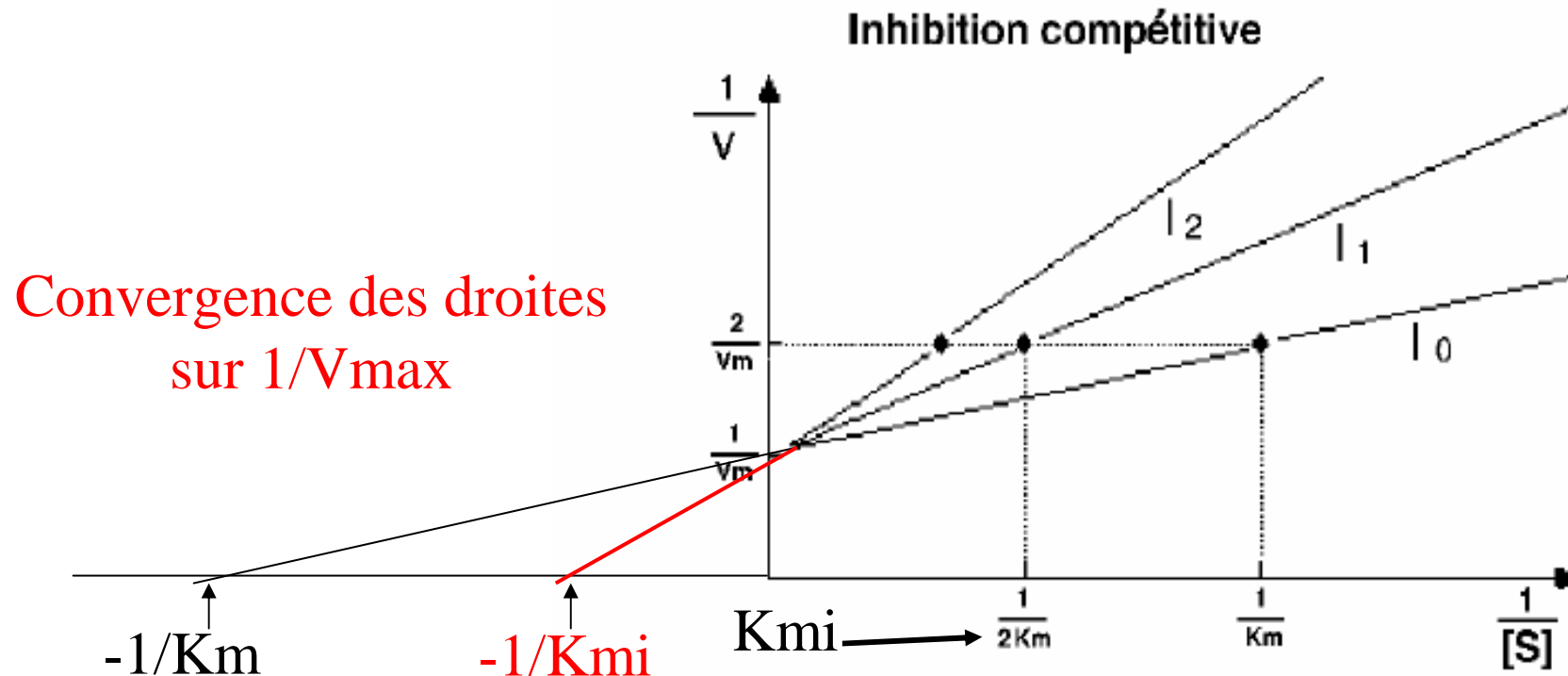
→ caractéristique de l'inhibition compétitive.



L'inhibition compétitive

- Après transformation de Lineweaver-Burk, on a :

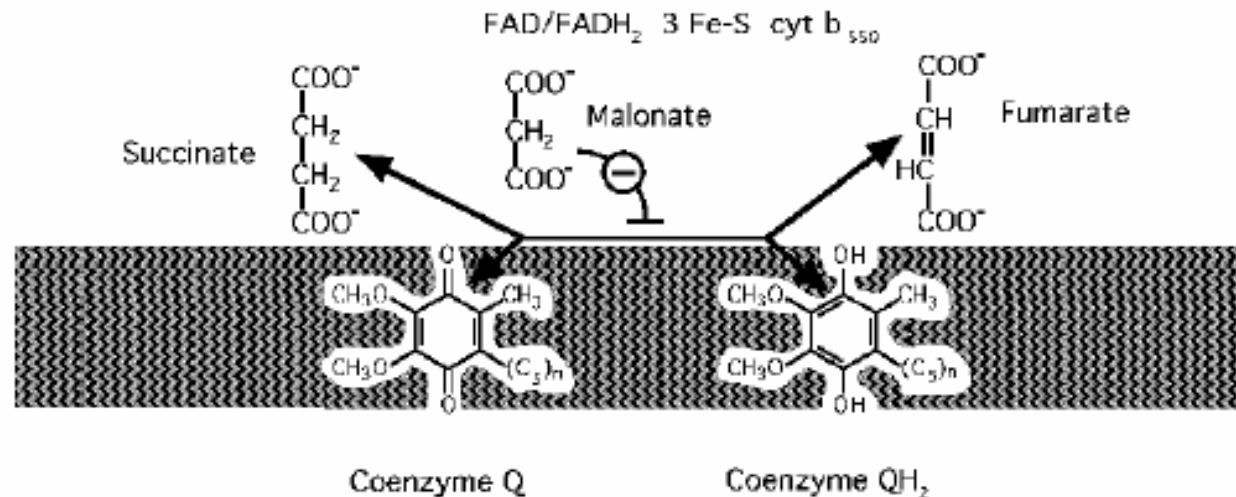
$$1 / V = K_{mi} / (V_{max}) \times 1 / [S] + 1 / V_{max}$$



L'inhibition compétitive

Exemple

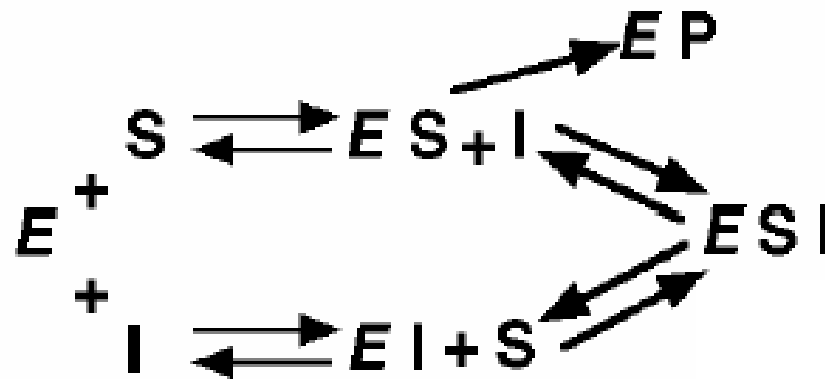
Inhibition compétitive de la succinate deshydrogénase (complexe II de la chaîne respiratoire) par le malonate.



- On remarque qu'il existe une homologie structurale entre le succinate (substrat naturel) et le malonate l'inhibiteur compétitif.
- La distance entre les deux fonctions carboxyliques du succinate et du malonate sont équivalentes ➡ fixation sur le site actif de l'enzyme
- le carbone central unique ne permet pas l'oxydation du malonate

L'inhibition non-compétitive

- Définition : on parle d'inhibiteur non-compétitif lorsque l'inhibiteur se fixe sur l'enzyme E et sur le complexe enzyme-substrat ES sans compétition avec le substrat
- Le complexe EI (enzyme-inhibiteur) et ESI (enzyme-substrat-inhibiteur) n'ont pas d'activité

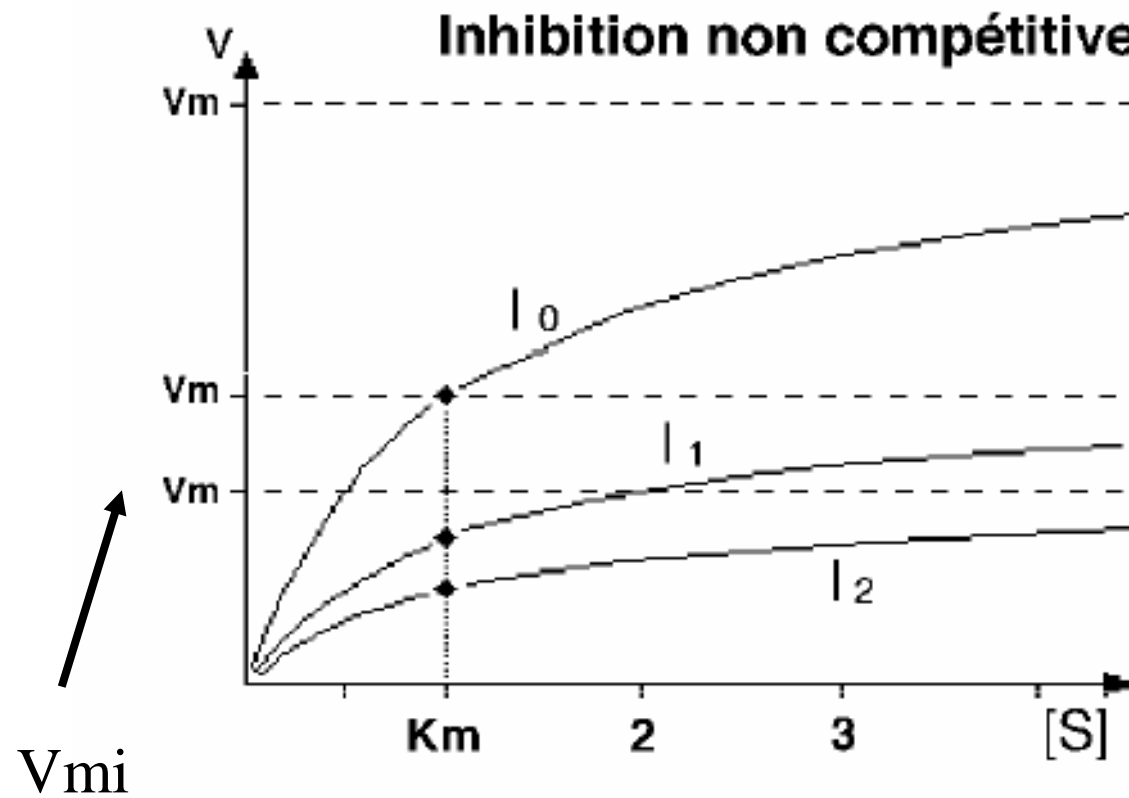


L'inhibition non-compétitive

- L'inhibiteur non-compétitif se fixe sur un site totalement différent du site actif de l'enzyme \Rightarrow pas de compétition entre le substrat et l'inhibiteur.
- Il se produit une diminution de la vitesse maximale sans **aucune modification du K_m** car il n'y a pas de compétition entre le substrat et l'inhibiteur pour le site actif

$$V = V_{mi} [S] / (K_m + [S]) \text{ avec } V_{mi} = V_{max} / (1 + [I]/K_i)$$

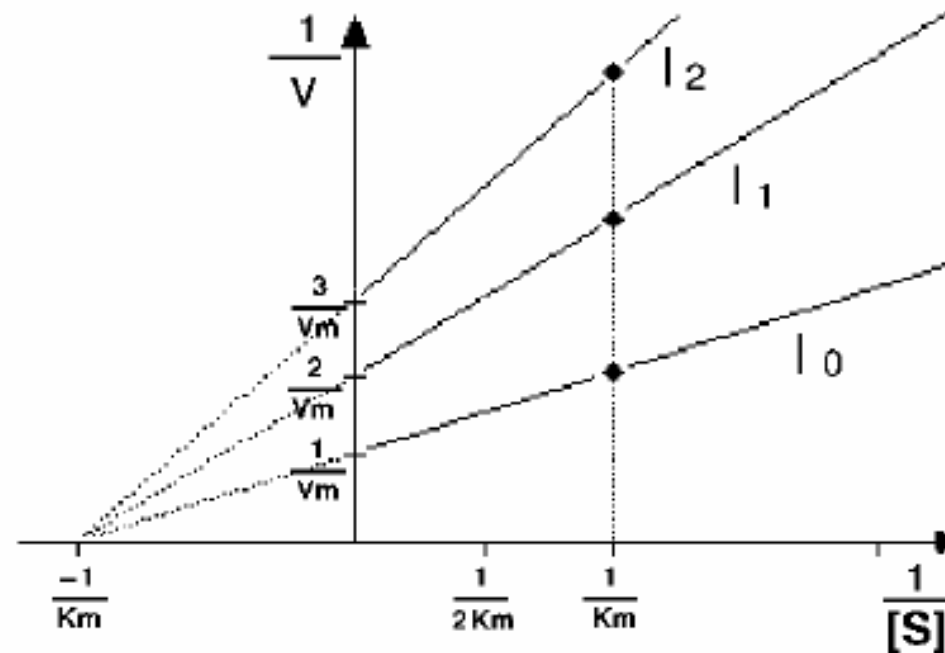
L'inhibition non-compétitive



L'inhibition non-compétitive

- Après transformation de Lineweaver-Burk

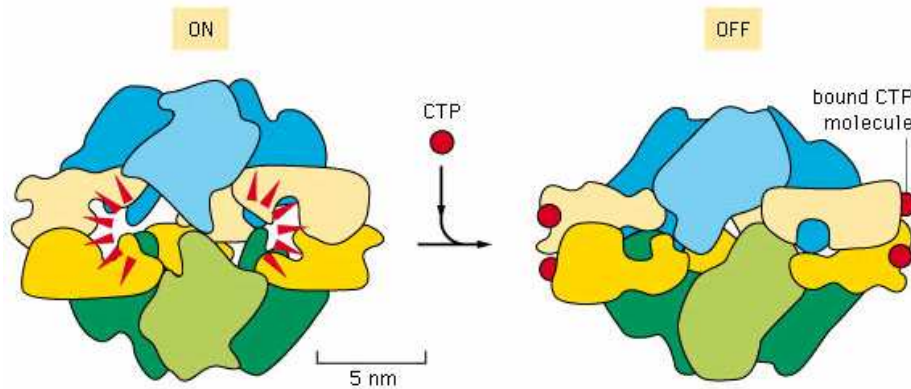
Inhibition non compétitive



ENZYMES ALLOSTÉRIQUES

Coopérativité moléculaire

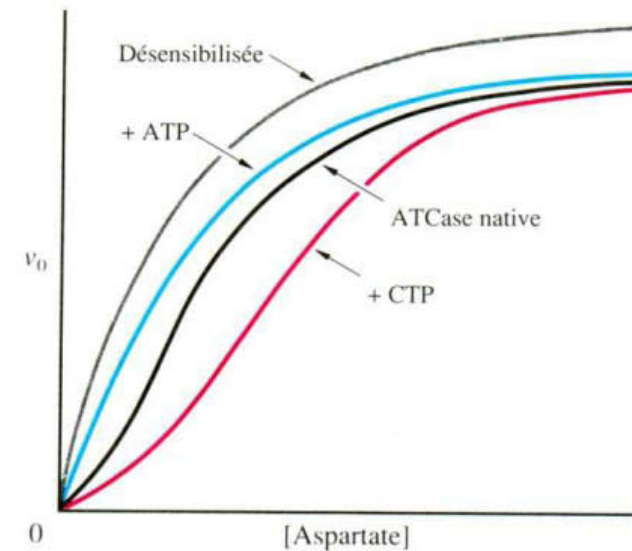
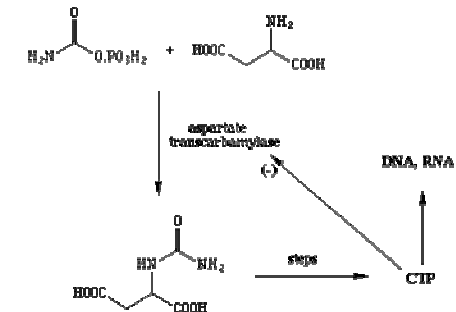
**exemple : l'aspartate-transcarbamylase
(biosynthèse des purines)**



Enzyme active **Enzyme inactive**

6 sous-unités catalytiques (2 trimères)

6 sous-unités régulatrices (3 dimères)



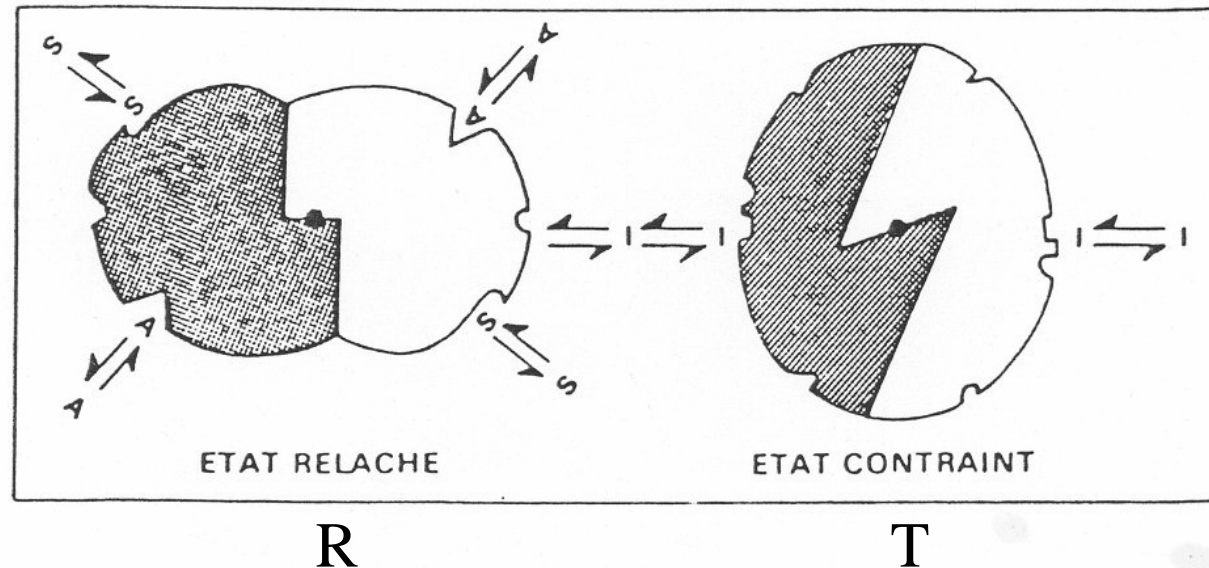
Enzymes allostériques

Propriétés générales

1. Structure quaternaire
2. Cinétique non-Michaëlienne
3. Changement de conformation induit par la liaison du substrat (effet homotrope, *cf l'exemple de l'hémoglobine*)
4. Régulation par des effecteurs allostériques, permettant une régulation fine de l'activité enzymatique.

Activateurs et inhibiteurs allostériques

Modèle concerté



**Si [A] augmente,
[R] augmente**

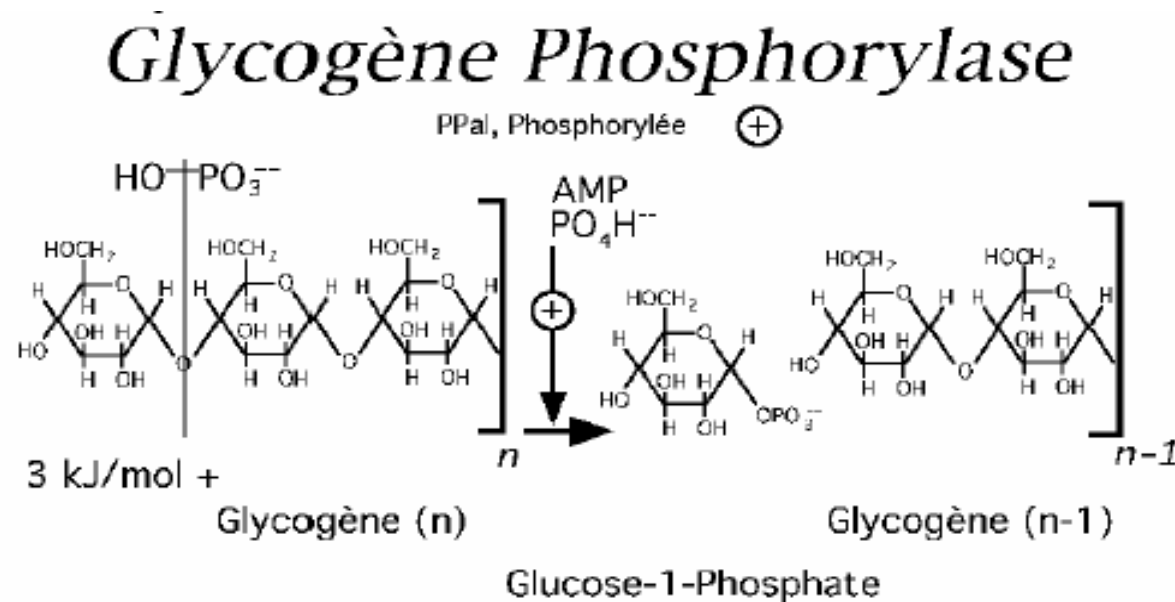
- Affinité pour S augmente
- $V_0 = f([S])$ tend vers hyperbole

**Si [I] augmente,
[T] augmente**

- Affinité pour S diminue
- $V_0 = f([S])$: sigmoïde

Une enzyme allostérique : la glycogène phosphorylase

Catalyse la libération de glucose-1-phosphate à partir du glycogène
(clivage d'une liaison par l'orthophosphate = phosphorolyse)

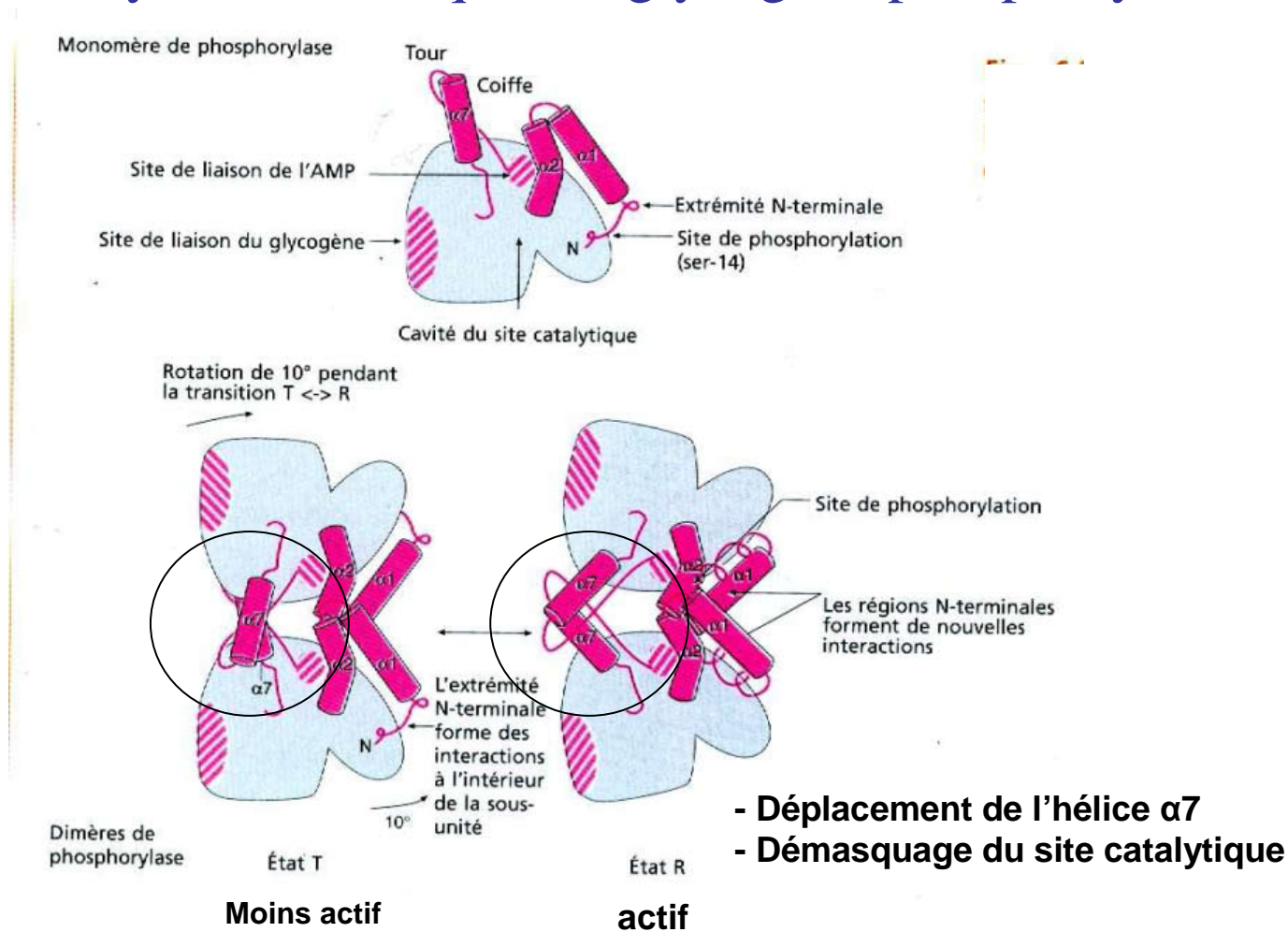


Une enzyme allostérique : la glycogène phosphorylase

- L'activité de la phosphorylase est contrôlée afin d'éviter que la dégradation et la synthèse du glycogène soient simultanées (la glycogène synthétase est elle-même régulée)
- Régulation par l'adrénaline via des récepteurs dont l'activation conduit à l'augmentation des taux intracellulaires d'AMPC
- L'AMPC active une kinase, la PKA, qui elle-même active la phosphorylase kinase :

La phosphorylase existe sous 2 formes :
phosphorylase a (phosphorylée et active)
phosphorylase b (non phosphorylée et inactive)

Une enzyme allostérique : la glycogène phosphorylase

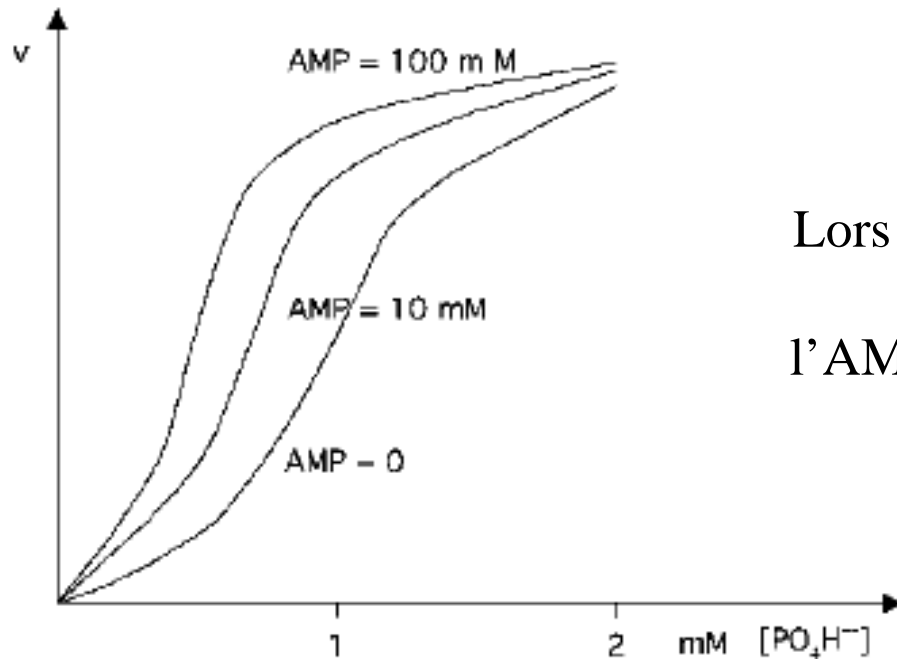


La phosphorylation de la sérine 14 stabilise l'état R

- **Phosphorylase b (déP) : préférentiellement état T, inactive**
- **Phosphorylase a (P) : préférentiellement état R, active**

Régulation allostérique de la phosphorylase

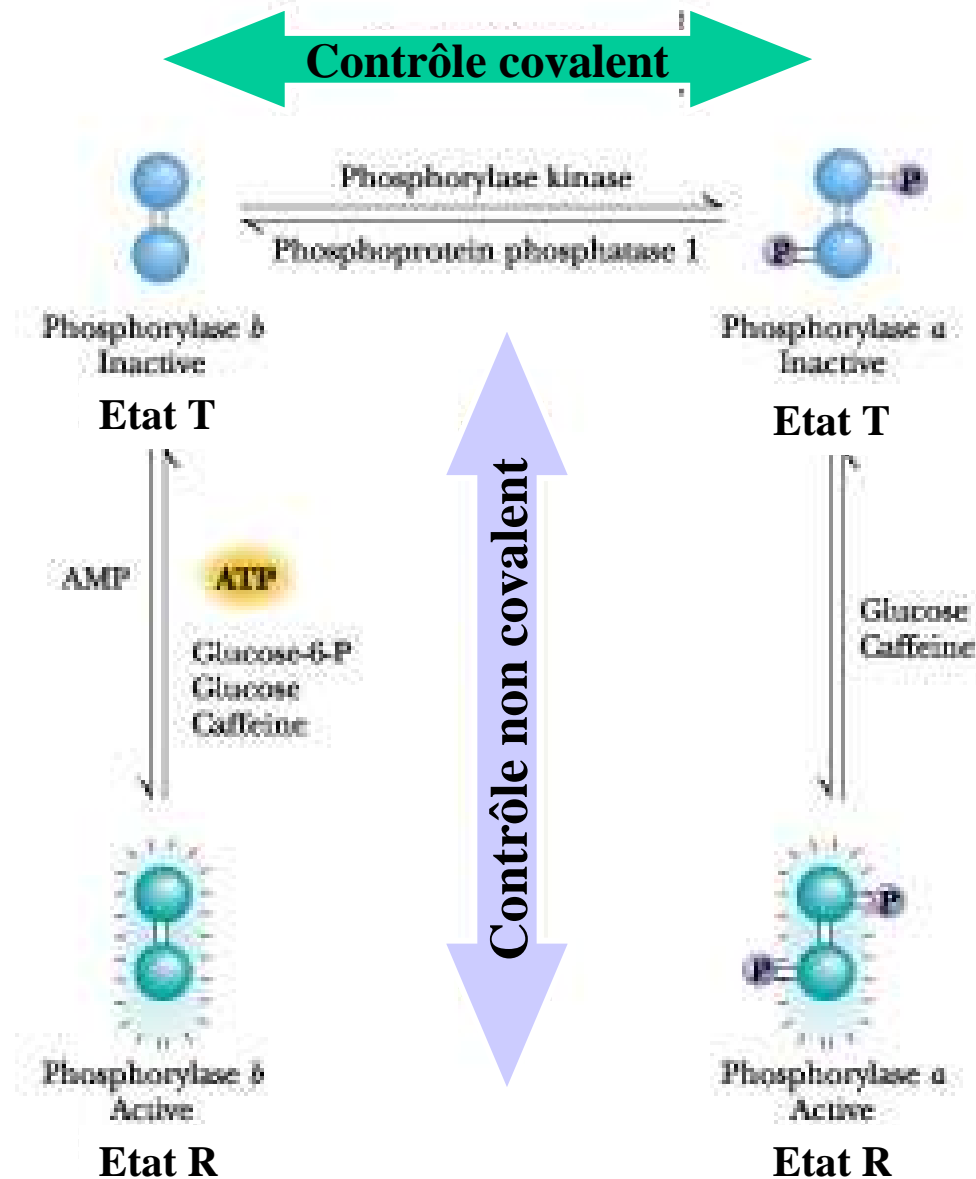
- la phosphorylase b musculaire est régulée par
 - l'AMP : effecteur allostérique positif
 - l'ATP et le glucose-6P (effecteurs allostériques négatifs)



Lors d'une consommation importante d'ATP
(exercice physique),
l'AMP s'accumule et active la phosphorylase
(libération de Glc1P)

- Dans le foie, la phosphorylase a musculaire est inhibée par le glucose (effecteur allostérique négatif)

Une enzyme allostérique : la glycogène phosphorylase



Régulation enzymatique par protéolyse limitée

- Certaines enzymes sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs
- Leur clivage ménagé par des protéases conduit à leur activation

Exemples : zymogènes pancréatiques, enzymes de la coagulation

